

インタビュー

「患者さんひとりひとりにあった上手な薬の使い分けを見つける研究をしています」

バイオバンクに関わる研究者に聞く—**薮田泰誠**(むしらど・たいせい)さん

理化学研究所のファーマコゲノミクス研究グループ遺伝情報解析チームのリーダーである薮田泰誠さんにこの研究をはじめられた経緯と現在の研究状況について伺いました。

薮田さんの研究室では、何を研究していますか？

薬の作用と遺伝子の関係を調べる研究は、大きく分けると、創薬に関するものと、個々人の薬の使い分けに関するものがあります。前者を「薬理ゲノム学（ファーマコゲノミクス）」、後者を「薬理遺伝学（ファーマコジェネティクス）」と呼びます。私はその両方の研究に携わっています。

なぜ薬の効果・副作用と遺伝子に関する研究に興味をもったのですか？

もともとは化学が好きで薬学部に進み薬剤師免許を取りましたが、調剤経験のない「ペーパー薬剤師」なんです(笑)。薬学部の学生の多くは、薬剤師になるか製薬会社で研究開発を行うか、どちらかの進路を選びます。私は研究者の道を選び、大学院を出たあとに製薬会社で研究をしてきました。薬を飲んだあとの血液や尿中の薬の濃度を測ることで、薬が体のなかでどのような動きをするのか(薬物動態)を研究していました。一般的に、全身を循環する血液の中の薬の量が多いほど、目的の臓器へ薬が多く移行しますので薬がよく効きます。しかし、薬の量が多すぎると毒性が見られるようになります。

では、薬剤師の資格はお持ちですが、ずっと基礎的な研究にかかわってこられたのですか？

薬の作用を、体内の薬物動態で説明するための研究を15年間行ってきましたが、このような基礎的な研究は、なかなか患者さんと触れ合う機会がなく、患者さんのお役に立っている実感を得られなかった。患者さんの顔がみえるお仕事がしたいという希望をもっていたところ

に、2003年に中村祐輔先生から声をかけていただき、バイオバンク・ジャパンの研究に加わることになりました。バイオバンクでは、これまでの薬学の知識をベースに、患者さんにとってより安全で適切な薬の使い分けの研究をすることで直接お役に立てるところが魅力的でした。

これまでの研究で大変だったことは何ですか？

日本で最高の研究環境をもつバイオバンクでも患者さんの副作用の症例は集まりにくいのが、この研究の泣きどころがあります。しかし、症例の少なさを克服するために、アメリカ、台湾、韓国、タイ、マレーシアなどの研究施設と世界的なネットワークを作り、解析結果を検証し合っています。また別の問題として何種類もの薬を併用している場合、どの薬に原因があるのかを突き止めるのは難しく、解析上の課題です。

今までの研究で明らかになったことを教えてください。

人間は年齢を重ねると血栓性疾患(脳梗塞や肺塞栓など)を発症しやすくなります。「ワルファリン」という抗血液凝固薬は、用量のコントロールが非常に難しく、投与量が多すぎると出血し、少なすぎると血栓ができ、しかも維持用量の個人差が大きい。これまで、ワルファリンの維持用量に関係している2つの遺伝子を発見し、個々の患者さんにとって最も適切な初回用量を決めるために、臨床研究を行っています。

また、予期せぬ成果もあります。それは、特発性肺線維症に関連する遺伝子の発見でした。特発性肺線維症は、主に50歳以上の人に見られる病気で、症状が進むと呼吸困難になることもある難治性の疾患です。この疾患の治療薬を開発した企業との共同研究で、副作用関連遺伝子を調べています。バイオバンク・ジャパンで収集した特発性肺線維症の患者さんの試料83人分と、この病気に



罹患したことのない535人分を比較解析をしたところ、特発性肺線維症になりやすい体質に関連する「TERT(テロメラーゼ逆転写酵素)遺伝子」を突き止めることができました。

現在のところ特発性肺線維症の治療は、副腎皮質ステロイドの投与が主ですが、その有効率は10~20%程度と低く、充分満足できる治療成績は得られていない状況です。まだハードルは高いですが、TERTの遺伝子多型が診断法として使われ、ゴールとしては薬の開発につながればと願っています。この遺伝子の発見で特発性肺線維症の病態への理解がさらに進むものと期待しています。

特発性肺線維症に関連する研究成果については、今年の10月、英国の科学雑誌「Journal of Medical Genetics」に掲載されました。

研究以外の時間は何をしていますか？

(照れ笑い)土曜日・祝日も普通に研究しているし、家にいる時間が短いんです。どうかなあ。家内は現役の薬剤師なので家でも話題は薬が中心です。研究の現場ではなかなかわからない臨床現場での薬の使い方や問題点などを教えてもらうことも多いですね。

今後の目標について教えてください。

研究は進んでいるとはいえ、論文発表だけではまだ十分とはいえません。今後ひとつでも多く臨床における研究成果の検証を行い、最終的には保険適用までもっていきたいです。さらに、少しでも多くの診断法を見つけたいと思います。

患者さんへのメッセージをお願いします。

まずは、DNAや血清・診療記録(カルテ)の提供にご協力に御礼を申し上げます。まだ形にはなっておりませんが、研究は着実に進んでいますのでしばらくお待ちください。必ず実用化していきたいと思います。✂

薬の効果・副作用に関する研究が目指すもの

オーダーメイド医療実現化プロジェクトにおいて重要な位置を占めている研究に、「薬の効果・副作用と遺伝子に関する研究」があります。この研究分野には、創薬に関する研究（ゲノム薬理学）と、薬の使い分けに関する研究（薬理遺伝学）があります。ここでは、個人の医療の受け方を変える、薬の使い分けに関する研究の意義とその成果をご紹介します。

多くの病気が薬によって治療可能になったとはいえ、誰にでも効く薬というものは、残念ながらありません。今、皆さんの手元に届いているのは、ある程度の数の人に有効で、ある程度安全な薬として試験に通った薬です。実際に患者さん個人に効くか否かは、少しずつ処方し、様子を見て判断されます。けれど、いくら処方しても効かない場合や、ほんの少しで重篤な副作用が生じる場合などもあります。

薬の効き易さや副作用の出易さを決める遺伝子がわかれば、それを調べることで、どの薬をどれくらい飲めばよいか、あるいは飲まない方がよいのかを事前に知ることができます。薬理遺伝学は、このような遺伝子と薬への反応の違いとの関係を明らかにするための研究分野です。

遺伝子型でわかることと、薬の使い分け

- 1) 薬が効く量がわかる
→ 遺伝子型にあった量で薬を提供する。
- 2) 薬が効く人と効かない人がわかる
→ 効き目のない人への投与を防止する。
- 3) 薬が効く期間がわかる
→ 適切な期間だけ薬を投与する。
- 4) 副作用の出る量がわかる
→ 副作用の出ない量だけ投与する。
- 5) 副作用の出る人と出ない人がわかる
→ 副作用の出る人への投与を防止する。

研究成果を実際に病院で使えるようにするには、薬への反応と遺伝子型との関係をより正確に明らかにするだけでなく、遺伝子を調べることの経済効果や、検査結果の伝え方を検討し、患者さんにとってよりよい利用の体制を整える必要もあります。オーダーメイド医療実現化プロジェクトでは、皆さんの手元に、より正確な研究成果がよりよい形でできるだけ早く届くよう、研究に励んでいます。✂

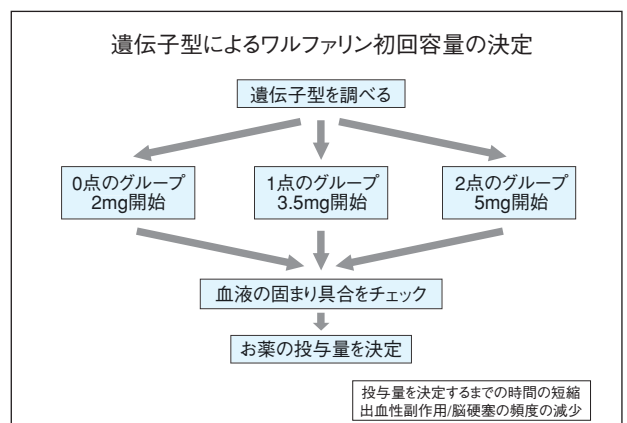
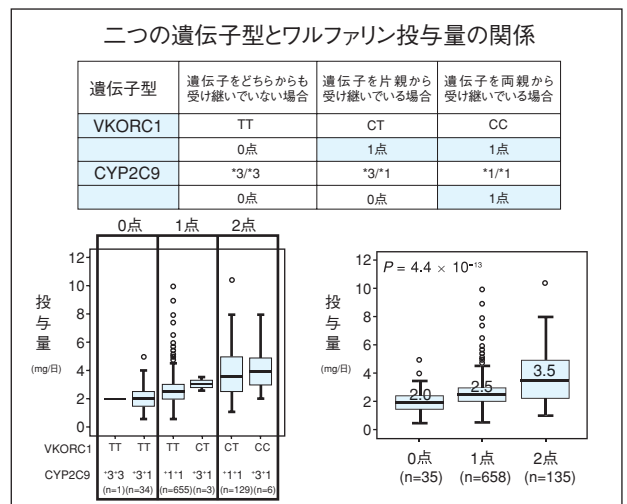
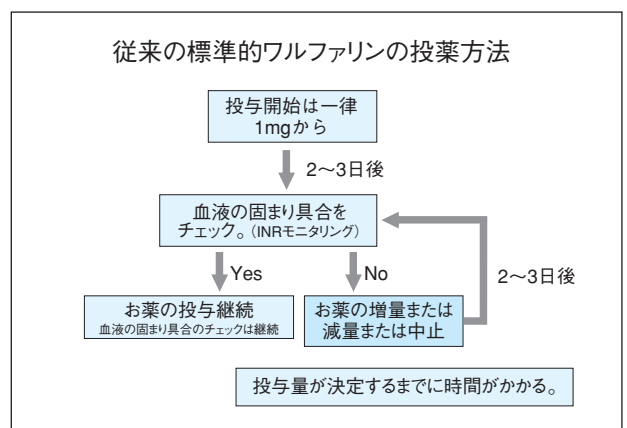
身近になる「遺伝子型による薬の使い分け」：でも配慮も忘れずに。

現在行われている、薬の使い分けに関する遺伝子の研究は、ある遺伝子型を持つ人の「傾向」を統計学的に明らかにしようとするものです。これは、ある特定の遺伝子を持っている方の大多数に有益な情報をもたらします。しかし、まれに、同じ遺伝子型を持った人たちとは異なる薬への反応傾向を示される方がいます。その場合、その原因を、遺伝子と環境の両側面からより詳しく調べる必要があります。

また、薬の効きにくさや副作用の出易さと関連する遺伝子型を持つことが明らかになった方々に、治療や保険の面で社会的な不利益が及ばないように、必要な制度設計を考えなければなりません。✂

具体的成果の例

成果の一つに、1ページの菟田さんへのインタビューで紹介した血栓塞栓症の薬、ワルファリンに関連するものがあります。遺伝子型を調べることで、血液凝固を抑制しすぎないワルファリンの投与量が事前にわかるようになり、従来何日もかかっていた投薬量を決定するまでの時間を、大幅に短縮できるようになりました。



来院状況調査が始まります

このプロジェクトでは、ご参加くださっている皆様から、毎年一回、血清をいただき、それまでの一年間に受診された状況を把握するために、カルテなどの診療記録を拝見させて頂いています。このような情報を追加していくことによって、病状や治療の経過を把握し、病気の経過や治療の効果と遺伝的な要因や生活環境との関連を検討することができま

す。
このたび、プロジェクト開始から6年目を迎え、このプロジェクトに参加された皆様の現在の状況を確認する調査を行うことになりました。つまり、協力の意思を示してくださった方々のうち、現在

も協力してくださっている方々がどのくらいいらっしゃるのか、転院などで来院されなくなった方々については、いつ頃まで登録医療機関にかかっておられたのか、残念ながら亡くなられた方はどのくらいいらっしゃるのか、といったことを確認し、現時点でのプロジェクトの参加人数を確認して参ります。

また、残念ながら亡くなられた方については、参加登録された病院が把握している場合に限り、亡くなられた状況についても確認させていただくことになりました。もちろん、これまで通り、皆様のプライバシーは厳重に保護され、個人を特定できる情報が病院の外に出ていくこ

とはありません。

なお、この調査は、メディカル・コーディネーターが、病院で保管しているカルテなどの記録を確認するのみの作業となります。そのため、ご参加くださっている皆様やご家族の方に、メディカル・コーディネーターが直接、今回の調査に関する内容をお問い合わせすることはありませんので、皆様にお手間は取らせません。

もしこの調査が実施されることで今後の協力を取りやめたいと思われた方は、これまで通り、どうぞいつでもお申し出下さい。☎

ご協力してくださっている患者さんの声から

*今回、初めて、バイオバンク通信を受領し、1号～4号まで読みました。協力した成果がわかって、嬉しく思いました。しかし、どんな病気についてどの程度まで解析が進んでいるのか、成果の出たものだけでなく全件の進捗状況が知りたいです。

「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」では、平成15年度より皆様からDNA、血清、カルテの情報をご提供いただいております。これらが蓄積して、解析ができるようになった平成17年度以降、多数の病気の遺伝子多型解析を進めております。当初は解析にかかる費用がとんでもなく高かったため、まず、全47疾患の200人ずつを解析し（一次スクリーニング）、その後、1千人単位の患者さんのDNAを調べていきました（二次スクリーニング）。ここ数年で解析技術が飛躍的に進み、大量の解析が可能となるとともに、解析にかかる費用も少し安くなりましたので、本年度から各疾患あたり1千人単位の解析を始めました（表参照）。

平成17～18年度は一人分あたり20万

か所以上の一塩基多型（SNP；スニップ）を解析しました。また、平成19年度以降は一人分あたり約55万か所のSNPを解析しており、今後はさらに61万か所に増やします。

いくつかの疾患ではすでに病気にかかりやすい遺伝子が特定され、順次、発表していております。発表した成果はこのバイオバンク通信で報告させていただきます。

■SNPとは：ゲノム（約30億塩基対）の配列は、個人間で異なっています。ある特定の集団のなかで、塩基配列の1つの塩基のみが、挿入したり欠損したり、他のものに入れ替わったりしている部分が、1%以上の頻度で出現しているものを一塩基多型（SNP；スニップ）と呼びます。約1,000塩基に1か所、ゲノム全体では約300万か所あるとされています。



平成19年度の実績

	一次スクリーニング		二次スクリーニング	
	人数	SNP数	人数	SNP数
肺がん	188	522,415	846	10,716
子宮頸がん	188	509,831	705	10,888
B型慢性肝炎	188	535,134	705	10,753
食道がん	188	532,480	611	10,795
造血管腫瘍	188	525,861	611	10,813
子宮体部がん	188	548,062	564	10,767
卵巣がん	188	549,887	423	10,700
肺結核	188	549,827	376	10,502
ケロイド	188	545,528	423	10,727
過敏性症候群	557	535,891		
熱性けいれん	45	540,581		
胆のう・胆管がん	188	534,646		
痔がん	188	532,777		

平成20年度の解析状況

	人数	SNP数
子宮内膜症	1,452	532,343
大腸・直腸がん	1,600	567,189
乳がん	1,600	579,445
前立腺がん	1,600	567,505
肺がん	1,600	567,533
胃がん	1,600	565,030
糖尿病	3,000	565,594
心筋梗塞	1,687	564,685

2型糖尿病に関連する遺伝子型が見つかりました

糖尿病は血糖値が持続的に高くなる病気で、近年その数は世界的に増加しています。日本人も例外ではなく、糖尿病が強く疑われる人の数は820万人にのぼり、予備軍を含めると1,870万人、40歳以上では実に3~4人に1人は糖尿病あるいはその予備軍であることが厚生労働省の国民健康栄養調査（平成18年度）で明らかになっています。

代表的な糖尿病として1型糖尿病（若年者に急激に発症）と、2型糖尿病（大人になって緩徐に発症）があり、2型糖尿病が糖尿病の80~95%以上を占めています。2型糖尿病は血糖値を下げるホルモンであるインスリンの分泌が低下する事や、肥満などによってこのインスリンが効きにくくなることで引き起こされると考えられていますが、加えて何らかの遺伝的要因（糖尿病になりやすい体質）が発症に深く関わることがわかっています。これまで欧米人の2型糖尿病に強く関連する遺伝子（TCF7L2など）は報告されているものの、日本人や東アジア人の2型糖尿病に強く関連する遺伝子は知られていませんでした。

理化学研究所の内分泌代謝疾患研究チーム（前田士郎チームリーダー）の研究グループは、バイオバンク・ジャパンに提供された試料を用いて、2型糖尿病患者と患者ではない人たちの比較解析をおこない、KCNQ1遺伝子内のわずかな違いである一塩基多型（SNP；スニップ）が2型糖尿病と関係していることを突き止めました。このSNPは、日本人の2型糖尿病の2割の人の発症にかかわっていると推察されます。

さらに、国立シンガポール大学やデンマークのステノ糖尿病センターとの共同研究の結果、KCNQ1遺伝子は、日本人だけでなく、東アジアや欧米の人々の2型糖尿病にも関連する遺伝子であることがわかりました。

このKCNQ1遺伝子のわずかな違いを調べるだけで糖尿病になるかならないかを診断できる訳ではありませんが、この発見を契機に、新しい糖尿病発症メカニズムの解明や新たな治療法や予防法の開発につながることを期待できます。

この研究成果は、2008年8月17日付で米国の科学雑誌「Nature Genetics」オンライン版に掲載されました。



中央が前田士郎リーダー

関節リウマチの新たな原因遺伝子を発見しました

関節リウマチは、関節に炎症が生じてしまう病気で、自己免疫疾患の一つです。主に20代から50代の女性に発症しやすいことがわかっています。発症要因のひとつに、個人による遺伝子の違いがあり、特定の遺伝子型を持つ人では、疾患にかかるリスクが高くなります。理化学研究所の自己免疫疾患研究チーム（山本一彦チームリーダー）の研究グループは、東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科との共同研究により、CD244と呼ばれる遺伝子が、関節リウマチの原因遺伝子の一つであることを突き止めました。この研究には多くの疾患試料が必要で、バイオバンク・ジャパンに提供された試料が活用されました。

この研究チームでは、2001年から、関節リウマチの発症に関わる遺伝子の検索を進めてきました。これまでに、関連遺伝子としてPAD14、SLC22A4、FCRL3という遺伝子を発見しています。しかし、関節リウマチは、一つの遺伝子

で発症する疾患ではなく、多数の遺伝子が関与して発症する多因子疾患であるため、より多くの関連遺伝子を発見するための研究が世界中で行われています。今回の研究では、CD244遺伝子に、関節リウマチに関連する一塩基多型（SNP；スニップ）が二つ含まれていることが明らかになりました。CD244遺伝子は、自己免疫反応に重要なNK細胞と呼ばれる細胞で主に発現する遺伝子であることから、自己免疫疾患全体にとって重要な遺伝子であると考えられています。すでに、関節リウマチ以外に、全身性エリテマトーデスの発症と関連のあることが確認されています。今後、CD244遺伝子の自己免疫疾患との関連を明らかにすることで、自己免疫疾患の画期的な治療薬の開発につながると期待されています。

この研究成果は、2008年9月14日付で米国の科学雑誌「Nature Genetics」に掲載されました。

【編集後記】

しばらく皆様にお便りしない間に、編集部では新しい命が誕生したり、新しく人員が増えたり。気がつけばもう黄葉が道を埋めています。今年も残すところあと僅か。オーダーメイド医療実現化プロジェクトを応援して下さる皆様に感謝しつつ、お役目を果たして年を越したいものです。

今年もありがとうございました。

来年もどうぞよろしくお願ひ致します。

オーダーメイド医療実現化プロジェクト事務局

〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1

東京大学医科学研究所内

電話・ファックス (03) 5449-5122

バイオバンク通信は、ご協力頂いた皆様に感謝を込めて、研究の状況をお知らせするために発行しております。

編集人：洪 賢秀・武藤香織・渡部麻衣子（東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野） 印刷：瑞穂印刷株式会社